Ueber die

Beeinflussung der Wirkung von Chloralhydrat durch Mucilaginosa.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

gesammten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erich Liebert,

approb. Arzt aus Dresden.

München.

Druck von M. Ernst, Senefelderstrasse 4.

1898.

Ueber die

Beeinflussung der Wirkung von Chloralhydrat durch Mucilaginosa.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

gesammten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erich Liebert,

approb. Arzt aus Dresden.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

München.

Druck von M. Ernst, Senefelderstrasse 4.

1898.

Referent:

Herr Prof. Dr. **Tappeiner.**

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Der Verfasser.

Schon seit Jahrhunderten wendet man Mucilaginosa als reizmildernde Mittel bei Entzündungen von Schleimhäuten, namentlich aber des Magendarmkanals an. So wurde z. B. die Althaeawurzel als reizmilderndes Mittel schon bei den alten arabischen Aerzten vielfach gebraucht. Im Allgemeinen wurden jedoch die Schleimstoffe als chemisch indifferent in der Pharmakologie wenig beachtet, und erst in neuster Zeit hat man denselben mehr Aufmerksamkeit zugewandt. Schmiedeberg wies zuerst darauf hin, dass den colloiden und schwer diffundirbaren Schleimstoffen eine besondere Bedeutung als „einhüllenden" Mitteln zukomme, indem sie die Wirkung reizender und scharfer Agentien und die Resorption anderer ihnen beigemischter sonst leicht diffusibler Stoffe zu verzögern im Stande seien. Dadurch wurde einerseits die therapeutische Wirkung dieser Stoffe erklärt und ihre Anwendung in der practischen Medizin vom wissenschaftlichen Standpunkte gerechtfertigt, andererseits mussten sie auch als resorptionshindernde Mittel eine weitere sehr wichtige Bedeutung in der Pharmakologie gewinnen.

Wie diese Wirkung zu Stande kommt hat Schmiedeberg nicht näher ausgeführt. Es ist aber wohl keine chemische Wirkung, sondern mehr eine physikalisch-chemische, es handelt sich wahrscheinlich um eine mechanische Einhüllung von Substanzmolekülen, die durch einen Zusammenhang der Moleküle und Molekülgruppen in diesen Schleimstoffen zu Stande kommt.

Auf einen derartigen Zustand deutet die Eigenschaft der Lösungen dieser Stoffe fadenziehend zu sein, zu schäumen und gallertig zu erstarren hin. Erst in den letzten Jahren hat man begonnen, sich eingehender mit der resorptionshemmenden Eigenschaft der Mucilaginosa wissenschaftlich zu beschäftigen und Versuche darüber anzustellen, und es geschah dies umsomehr, als man zugleich in neuester Zeit der Resorption im Magendarmkanal und deren Beeinflussung durch Medikamente eine erhöhte Aufmerksamkeit zuwandte.

Namentlich im Münchner pharmakologischen Institute ist darüber gearbeitet worden und es wurden die Resultate diesbezüglicher Versuche in einigen Arbeiten in der Zeitschrift für Biologie veröffentlicht.

Im 16. Band der ebenerwähnten Zeitschrift veröffentlicht Herr Prof. Tappeiner eine Arbeit über Resorption im Magen. Er machte Versuche mit Chloralhydrat an Magenfistelhunden und wies zunächst durch einwandsfreie Versuche nach, dass die Resorption hauptsächlich im Dünndarm stattfindet, und dass der Magen unter gewöhnlichen Verhältnissen bezüglich der Resorption eine sehr untergeordnete Rolle spielt. Zugleich aber constatirte er, dass sich die Resorption des Chloralhydrats im Magen durch Zusatz von Alkohol bedeutend steigern lasse.

Weitere Versuche darüber veröffentlichte Brandl in seiner Arbeit „über Resorption und Secretion im Magen und deren Beeinflussung durch Arzneimittel“ im 29. Bande der Zeitschrift für Biologie. Er machte Versuche mit Zucker, Jodnatrium und Pepton und konnte ebenfalls die bedeutende Erhöhung der Resorption dieser Substanzen in alkoholischer Lösung bestätigen. Zugleich zeigte er, dass nicht nur der Alkohol diese resorptionsbefördernde Eigenschaft besitzt, sondern alle örtlich reizenden Substanzen, und

dass die Ursache für die gesteigerte Resorption eben in einer örtlichen Reizung der Magenschleimhaut zu suchen sei. Brandl war auch meines Wissens der erste, welcher Versuche über die Beeinflussung der Resorption durch Schleimstoffe anstellte. Er fand, dass sowohl durch Lösungen von Stärke, als auch von Gummi arabicum und von Pflanzenschleimen die Resorption von Pepton und Jodnatrium im Magen bedeutend gehemmt wurde. Die Herabsetzung der Resorption durch Schleimlösungen betrug bisweilen ziemlich das Zwanzigfache. In einer weiteren Arbeit von Farnsteiner über Resorption von Pepton im Dünndarm und deren Beeinflussung durch Medikamente im 33. Bande der Zeitschrift für Biologie wurde durch Versuche an Hunden mit Vella'scher Darmfistel die resorptionshemmende Wirkung der Mucilaginosa auch für den Darm erwiesen, wie es ja a priori in Anbetracht der Art und Weise des Zustandekommens der resorptionshemmenden Wirkung der Schleimstoffe zu erwarten war.

So weit mir bekannt ist, sind die erwähnten Versuche die einzigen, welche über die Wirkung der Mucilaginosa in dieser Beziehung angestellt worden sind.

Herr Prof. Tappeiner veranlasste mich daher einige diesbezügliche Versuche mit Substanzen vorzunehmen, bei denen sich eine verminderte Resorption an der Veränderung der Wirkung bemerkbar machen musste, und so die von Brandl und Farnsteiner gefundenen Ergebnisse practisch am lebenden Organismus nachzuweisen. Naturgemäss sind es vor allem Gifte, welche sich, da sie eine starke Wirkung auf den Organismus ausüben, dazu eignen, und ich wählte auf Anrathen des Herrn Prof. Tappeiner Chloralhydrat zur Ausführung einiger Versuche, deren Resultate ich jetzt zunächst mittheilen will, worauf eine kritische Betrachtung der einzelnen Resultate folgen soll.

Die Versuche wurden an zwei Hunden ausgeführt. Die Hunde bekamen 24 Stunden vor jedem Versuche nichts zu fressen, so dass man annehmen durfte, dass Magen und Darm leer seien. Zwischen den einzelnen Versuchen wurde mindestens eine Pause von 3 Tagen gelassen. Zur Herstellung der Lösungen wurde stets destilliertes Wasser benutzt.

Die Dosis wurde per os durch die Schlundsonde verabreicht. Nachdem durch einige Versuche diejenige Dosis festgestellt worden war, welche nöthig war für jeden Hund, um ihn in tiefe Narkose zu versetzen, verliefen dieselben folgendermassen:

Versuch I.

Hund A. Gewicht 6,8 kg.

2 h 50 Min. Einführung von 40 ccm Chloralhydratlösung mit einem Chloralhydratgehalte von 3,0 g. Nachspülen mit 20,0 ccm destill. Wassers.

2 h 55 Min. tritt starkes Taumeln ein.

2 h 57 Min. stürzt der Hund zusammen und versinkt in tiefe Narkose, aus der er nach 3 Stunden noch nicht zu erwecken ist. Reflexe erhalten, aber sehr verlangsamt.

Versuch II.

Hund A.

3 h. Einführung von 3,0 Chloralhydrat gelöst in 40,0 ccm 15 %iger Gummilösung. Nachspülen mit 20,0 ccm reiner Gummilösung.

3 h 5 Min. tritt starkes Taumeln ein,

3 h 7 Min. bricht der Hund zusammen, um in tiefe Narkose zu versinken, aus der er nach 3 Stunden noch nicht zu erwecken ist. Reflexe sind sehr verlangsamt.

III. Versuch.

Hund A.

4 h. Einführung von 3,0 g Chloralhydrat, gelöst in 300,0 ccm Wasser. Nachspülen mit 20,0 ccm Wasser.

4 h 7 Min. tritt Taumeln ein, das rasch stärker wird.

4 h 10 Min. versinkt der Hund in tiefen Schlaf, während dessen die Reflexe gut erhalten sind.

6 h ist der Hund wieder ziemlich zu erwecken, kann jedoch noch nicht wieder aufstehen.

IV. Versuch.

Hund A.

3 h 45 Min. Einführung von 300,0 ccm einer 15 % igen Gummilösung, enthaltend 3,0 g Chloralhydrat. Nachspülen mit 20 ccm reiner 15 % iger Gummilösung.

4 h 3 Min. (Nach 18 Min.) tritt Taumeln ein.

4 h 10 Min. (Nach 25 Min.) wird das Taumeln so stark, dass der Hund sich nur mit grösster Mühe auf den Beinen halten kann. Er stürzt zusammen, rafft sich aber nochmals auf.

4 h 12 Min. versinkt der Hund in tiefen Schlaf, während dessen die Reflexe gut erhalten sind.

6 h ist der Hund wieder ziemlich zu erwecken.

V. Versuch.

Hund A.

3 h 45 Min. Einführung von 3,0 g Chloralhydrat gelöst in 500,0 ccm einer 15 % igen Gummilösung. Nachspülen mit 20,0 ccm dieser Lösung.

4 h 5 Min. (Nach 20 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken.

4 h 15 Min. (Nach 30 Min.) legt sich der Hund hin und verfällt in leichten Schlaf, aus dem er sofort wieder zu erwecken ist. Es gelingt ihm jedoch nur

mit der grössten Mühe auf die Beine zu kommen, und er bricht sogleich wieder zusammen, um wieder einzuschlafen. Er ist auch weiterhin gut zu erwecken, kann jedoch nicht mehr aufstehen.

5 h 5 Min. (Nach 1 St. 20 Min.) gelingt das Aufstehen wieder, doch bricht er nach einigen Schritten abermals zusammen. Von diesem Zeitpunkte an wird der Hund allmählich munterer.

5 h 50 Min. (Nach 2 St. 5 Min.) ist nur mehr beim Gehen ein leichtes Taumeln zu beobachten.

VI. Versuch.

Hund A.

3 h 47 Min. Einführung von 3,0 g Chloralhydrat gelöst in 500,0 ccm 8 % iger Althaaschleimlösung. Nachspülen mit 20,0 ccm dieser Schleimlösung.

4 h 07 Min. tritt leichtes Taumeln ein.

4 h 10 Min. (Nach 23 Min.) legt sich der Hund hin, steht aber wieder von selbst auf.

4 h 15 Min. (Nach 28 Min.) wird das Taumeln etwas stärker, doch läuft er ziemlich munter umher. Er legt sich noch einigemale hin, steht aber stets sofort von selbst auf.

3 h 42 Min. (Nach 55 Min.) fängt der Hund an zu schlafen, erhebt sich aber, wenn man ihn anrührt, sofort wieder.

Dasselbe wiederholt sich in Zwischenräumen von einigen Minuten, stets steht der Hund bei leichtem Berühren sofort wieder auf.

6 h 30 Min. (Nach 2 St. 43 Min.) ist der Hund wieder vollständig munter, nur beim Laufen ist noch ganz leichtes Taumeln zu bemerken.

VII. Versuch.

Hund A.

3 h 23 Min. Einführen von 3,0 g Chloralhydrat, gelöst in 500,0 ccm Wasser. Nachspülen mit 20,0 ccm Wasser.

3 h 41 Min. (Nach 18 Min.) tritt leichtes Taumeln ein, das allmählich stärker wird.

3 h 50 Min. (Nach 27 Min.) legt er sich zum ersten Male hin und beginnt zu schlafen, es gelingt ihm jedoch, wenn man ihn erweckt, wieder aufzustehen.

3 h 53 Min. (Nach 30 Min.) legt er sich wieder hin und ist

4 h 7 Min. (Nach 44 Min.) wohl noch zu erwecken, steht aber nicht mehr auf. Allmählich verfällt der Hund in tiefen Schlaf, aus dem er nicht zu erwecken ist; die Reflexe sind gut erhalten.

5 h. (Nach 1 St. 37 Min.) befindet er sich noch in tiefem Schlafe, der dann allmählich wieder an Tiefe abnimmt.

6 h 30 Min. (Nach 3 St. 7 Min.) ist er wieder vollständig munter, doch ist der Gang noch etwas unsicher.

VIII. Versuch.

Hund B. Gewicht: 7,7 kg.

3 h 5 Min. Einführung von 40,0 ccm Chloralhydratlösung mit einem Chloralhydratgehalte von 4,4 g. Nachspülen mit 20,0 ccm Wasser.

3 h 12 Min. (Nach 7 Min.) fängt der Hund an stark zu taumeln und stürzt, nachdem er einige Male hinten zusammengebrochen ist,

3 h 15 Min. nieder, um in tiefe Narkose zu versinken, die

6 h 5 Min. (Nach 3 Stunden) noch besteht. Die Reflexe sind während derselben sehr verlangsamt.

IX. Versuch.

Hund B.

4 h 25 Min. Einführung von 4,4 g Chloralhydrat, gelöst in 120,0 ccm einer Stärkelösung von der Concentration 3,0 g Stärke auf 140 ccm Wasser. 2,5 %ig. Nachspülen mit 20,0 ccm dieser Stärkelösung.

4 h 38 Min. (Nach 13 Min.) tritt Taumeln ein.

4 h 25 Min. (Nach 16 Min.) verfällt der Hund in ziemlich tiefen Schlaf, während dessen die Reflexe gut erhalten sind.

5 h 55 Min. (Nach 1 St. 30 Min.) ist der Hund noch nicht vollständig zu erwecken.

X. Versuch.

Hund B.

3 h 55 Min. Einführen von 4,4 g Chloralhydrat, gelöst in 500,0 ccm Wasser. Nachspülen mit 20,0 ccm Wasser.

4 h 18 Min. (Nach 23 Min.) tritt leichtes Taumeln ein.

4 h 23 Min. (Nach 28 Min.) legt sich der Hund hin und schläft ein, erhebt sich jedoch wieder, wenn man ihn anstösst.

4 h 27 Min. (Nach 32 Min.) bricht er wieder zusammen und versinkt in ziemlich tiefen Schlaf, während dessen die Reflexe gut erhalten sind.

6 h 10 Min. (Nach 2 St. 15 Min.) ist der Hund noch nicht zu erwecken.

XI. Versuch.

Hund B.

2 h 55 Min. Einführen von 4,4 g Chloralhydrat, gelöst in 500,0 ccm 3 %iger Stärkelösung. Nachspülen mit 20,0 ccm dieser Stärkelösung.

3 h 20 Min. (Nach 25 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken.

3 h 23 Min. (Nach 28 Min.) bricht der Hund zum ersten Male hinten zusammen. Von

3 h 28 Min. ab (nach der 33. Minute) geschieht dies öfters, doch rafft er sich stets sofort wieder auf.

3 h 33 Min. (Nach 38 Min.) bricht er zum ersten Male vollständig zusammen, fängt aber wieder an umherzulaufen.

3 h 38 Min. (Nach 43 Min.) legt er sich hin und fängt an zu schlafen, ist aber leicht zu erwecken, worauf er wieder aufsteht. Dasselbe wiederholt sich alle 3—5 Minuten.

4 h 20 Min. (Nach 1 St. 25 Min.) ist sowohl bezüglich des Taumelns als auch der Schläfrigkeit eine Verminderung zu bemerken und die Wirkung des Chloralhydrats verliert sich von diesem Zeitpunkte an allmählich.

XII. Versuch.

Hund B.

3 h 55 Min. Einführung von 4,4 g Chloralhydrat, gelöst in 500,0 ccm 1 %iger Saleplösung, Nachspülen mit 20,0 ccm dieser Lösung.

4 h 40 Min. (Nach 45 Min.) lässt sich mitunter ganz leichtes Taumeln bemerken.

4 h 45 Min. (Nach 50 Min.) rutscht der Hund einmal aus.

4 h 50 Min. (Nach 55 Min.) legt er sich hin, steht aber sofort wieder auf. Er stolpert von jetzt an öfters, und legt sich in Zwischenpausen von einigen Minuten hin, um in ganz leichten Schlaf zu versinken. Sobald er berührt wird, steht er sofort wieder auf.

5 h 5 Min. (Nach 1 St. 10 Min.) lässt Taumeln und Schläfrigkeit allmählich nach und beides verliert sich bald vollständig.

6 h. (Nach 2 St. 5 Min.) ist nichts Abnormes mehr zu bemerken.

XIII. Versuch.

Hund B.

3 h 25 Min. Einführung von 4,4 g Chloralhydrat gelöst in 500,0 ccm 15 % iger Gummilösung, Nachspülen mit 20,0 ccm dieser Lösung.

3 h 45 Min. (Nach 20 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken, das allmählich etwas stärker wird,

4 h 5 Min. (Nach 40 Min.) bricht der Hund zum ersten Male zusammen und fängt an zu schlafen, steht aber, wenn man ihn leicht berührt, wieder auf. Dasselbe wiederholt sich in Pausen von 2—5 Minuten.

4 h 55 Min. (Nach 1 St. 30 Min.) geht die Chloralhydratwirkung allmählich zurück.

XIV. Versuch.

Hund B.

3 h 14 Min. Einführung von 4,4 g Chloralhydrat, gelöst in 500,0 ccm Wasser, Nachspülen mit 20,0 ccm Wasser.

3 h 35 Min. (Nach 21 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken.

3 h 40 Min. (Nach 26 Min.) bricht er zum ersten Male zusammen, steht aber, wenn man ihn anstösst, wieder auf. Er legt sich darauf noch mehrere Male hin, kann jedoch stets wieder auf die Beine kommen.

4 h 10 Min. (Nach 56 Min.) gelingt ihm das Aufstehen nur mehr mit grosser Mühe und er bricht stets sofort wieder zusammen.

4 h 28 Min. (Nach 1 St. 14 Min.) gelingt das Aufstehen nicht jedesmal beim Anstossen. Der Schlaf des Hundes ist kein sehr tiefer und

6 h 10 Min. (Nach 2 St. 56 Min.) ist der Hund wieder vollstänig munter. Nicht einmal Taumeln ist mehr zu bemerken.

XV. Versuch.

Hund B.

4 h 13 Min. Einführung von 4,4 g Chloralhydrat gelöst in 500,0 ccm Wasser. Nachspülen mit 20,0 ccm Wasser.

4 h 40 Min. (Nach 27 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken, das allmählich stärker wird.

4 h 54 Min. (Nach 41 Min.) bricht der Hund zum ersten Male zusammen, steht jedoch wieder auf.

4 h 58 Min. (Nach 45 Min.) legt er sich hin, steht jedoch, wenn man ihn energisch berührt, wieder auf. Er legt sich jedoch stets gleich wieder hin.

5 h 10 Min. (Nach 57 Min.) gelingt ihm das Aufstehen nur mit grösster Mühe und er bricht sofort wieder zusammen und steht dann auch auf heftiges Schütteln nicht mehr auf. Er versinkt allmählich in ziemlich tiefen Schlaf.

6 h 30 Min. (Nach 2 St. 17 Min.) ist er noch kaum wieder zu erwecken.

Vergleichen wir zunächst die Versuche I. III. und VII. mit Hund A und VIII. X. XV. an Hund B., in denen das Chloralhydrat in rein wässriger Lösung dargereicht wurde, so ist zu bemerken, dass mit der Zunahme der Menge der eingeführten Flüssigkeit, wobei zugleich die Conzentration des Chloralhydrats abnimmt, sowohl die Wirkung gemildert als auch vor allem der Eintritt derselben verzögert wird, eine Thatsache, die offenbar auf eine Verzögerung der Resorption zurückzuführen ist. Die Erklärung hierfür liegt zunächst natürlich in der Menge der eingeführten Lösung. Es ist ja selbstverständlich, dass eine grössere Menge Flüssigkeit zur Resorption längere Zeit braucht, als eine kleine. In Versuch I. und VIII. beträgt die eingeführte Menge 40 ccm, in Versuch III. 300 ccm

und in Versuch VII. und X 500,0 ccm, also ziemlich bedeutende Unterschiede.

In zweiter Linie muss man jedenfalls noch einen weiteren Umstand berücksichtigen.

Brandl hat in seiner Arbeit nachgewiesen, dass die Resorption wässriger Lösungen mit der Conzentration zunimmt, und auch in diesen Versuchen ist ja in den Fällen, wo die Lösung stärker conzentriert war, die Resorption eine schnellere. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass, wie Brandl selbst angiebt, bis über eine gewisse Conzentration hinaus diese Regel nicht gilt. Das Optimum der Resorptionsfähigkeit einer Lösung liegt für den Magen nach Brandl ungefähr bei einer Conzentration von 20 %, für den Darm aber liegt dasselbe nach den Versuchen von Röhmann * viel niedriger, nämlich bei 0,5—1,0 %. Mit steigender Conzentration nimmt dann die Resorptionsfähigkeit relativ ab, und bei einer 5 %igen Traubenzuckerlösung treten schon Störungen in der Darmfunktion auf. Von Störungen in der Darmfunktion war bei Versuchen I. und VIII., wo doch die Conzentration eine sehr hohe war, durchaus nichts zu bemerken. Die rasche und starke Wirkung scheint auch entschieden dafür zu sprechen, dass die Resorption ungehindert stattfinden konnte. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Conzentration durch die Magendarmsecretion bedeutend vermindert wird, und es kommt dies grade hier umso mehr in Betracht, da Chloralhydrat als örtlich reizende Substanz die Eigenschaft besitzt die Secretion zu steigern. Wie stark diese Verdünnung ist, lässt sich natürlich nicht genan sagen, doch ist dieselbe sicher nicht unbedeutend. Nach den Versuchen von Röhmann und Brandl erreicht die Menge der Secretion im

* Pflügers Archiv. Band 41. S. 411.

allgemeinen diejenige der eingeführten Flüssigkeit, ja übertrifft sie sogar.

Durch die rasche Resorption des Chloralhydrats wird übrigens ebenfalls die Conzentration schnell vermindert. Jedenfalls darf man wohl annehmen, dass, wenn die Conzentration wie in den vorliegenden Fällen, offenbar keine schädliche Wirkung auf den Magendarmkanal ausübt, sie auch eine resorptionsbefördernde Wirkung hat. Wie weit die Conzentration allein für die Beschleunigung der Resorption in Betracht kommt, lässt sich bei derartigen Versuchen nicht gut feststellen, denn mit der Verminderung der Dosis wird auch die Wirkung verändert.

Man darf jedenfalls wohl mit Recht annehmen, dass für die verschiedene Schnelligkeit der Resorption in den vorliegenden Fällen beides in Betracht zu ziehen ist, sowohl die Verschiedenheit der Conzentration als auch die Verschiedenheit der Menge der eingeführten Lösungen.

In der Frage, wie wird durch die Conzentration die Resorption beeinflusst?, kommt übrigens für das Chloralhydrat noch ein weiterer Umstand in Betracht. Chloralhydrat ist eine örtlich stark reizende Substanz. Alle örtlich reizenden Stoffe aber werden nach den Versuchen von Brandl, Farnsteiner und Scanzoni* rascher resorbirt, wie sie auch die Resorption anderer Stoffe befördern. Diese resorptionsbefördende Eigenschaft aber nimmt zu mit der Conzentration, so dass auch aus diesem Grunde die Geschwindigkeit der Aufnahme des Chloralhydrats in das Blut mit steigender Conzentration eine Zunahme erfahren muss. Dass die Schnelligkeit, mit welcher eine Substanz resorbirt wird, von grosser Bedeutung für die Wirkung ist, liegt auf

---

* Zeitschrift für Biologie, Bd. 33.

der Hand. Geht die Resorption rasch von statten, so wird eine stärkere Wirkung die Folge sein. Wird die Resorption verzögert, so wird einerseits der Eintritt der Wirkung ebenfalls verzögert werden, andererseits wird aber auch schliesslich dadurch, dass stets kleinere Mengen auf einmal in den Körper übertreten, eine Abschwächung der Wirkung eintreten, denn es ist in Betracht zu ziehen, dass aufgenommene Substanzen im Allgemeinen auch sehr bald wieder ausgeschieden werden, wie z. B. das Chloralhydrat im Harn als gepaarte Glykuronsäure. Es wird also bei zu langsamer Resorption stets eine geringere Menge gleichzeitig zur Wirkung kommen, wodurch natürlich diese weniger intensiv werden muss. Daraus ergiebt sich übrigens die Wichtigkeit, welche eine Verzögerung der Resorption unter Umständen haben kann, mithin auch derjenigen Mittel und Umstände, welche eine solche zu bewirken im Stande sind. Im Versuch VII ist übrigens gegenüber Versuch III trotz der grösseren Wassermenge und der infolgedessen geringeren Conzentration, welche sicher eine Verlangsamung der Resorption zur Folge haben, die ja auch, wie aus dem verzögerten Eintritt der Wirkung hervorgeht, offenbar vorhanden ist, die Intensität der Wirkung schliesslich dieselbe, denn in beiden Versuchen kommt es zu tiefem Schlafe. Es ist möglich, dass vielleicht doch schliesslich in Versuch VII eine gleiche Menge Chloralhydrat zur Wirkung gelangt, sei es, dass die Resorption durch irgend welche Umstände zum Schlusse etwas beschleunigt worden ist, oder die Ausscheidung nicht gleichen Schritt gehalten hat mit der Aufnahme, oder dass die Centralorgane durch die constant einwirkenden geringeren Mengen doch schliesslich ebenso so stark affizirt worden sind.

Ich gehe nun zur Vergleichung der Versuche, bei denen das Chloralhydrat in wässriger Lösung gegeben

wurde, mit denen, bei welchen Schleimlösungen angewendet wurden, über.

In Anbetracht der Versuchsergebnisse von Brandl und Farnsteiner, welche beide die resorptionshemmende Wirkung der Schleimstoffe experimentell bestätigt hatten, musste das Ergebniss des Versuches II gegenüber demjenigen des Versuches I zunächst einigermassen überraschen, denn nach dem Erfolge desselben hatte die Schleimlösung nicht den geringsten Einfluss gehabt. Es fragte sich wie dieser Widerspruch, in dem das Ergebniss dieses Versuches mit denjenigen von Brandl und Farnsteiner stand, zu erklären sei. Zieht man wieder die vorhin erwähnte starke Conzentration der Lösung und die stark reizende örtliche Wirkung des Chloralhydrats und andererseits die geringe Menge der eingeführten Lösung (40 ccm) in Betracht, so ergiebt sich, glaube ich, auch hierfür ungezwungen eine Erklärung. Einerseits wird ja sicher der Reiz, den das Chloralhydrat einmal als örtlich reizende Substanz und zweitens infolge seiner hohen Conzentration auf die Darmwand ausübt, abgeschwächt, offenbar aber nicht in genügender Weise, denn aus der Wirkung geht deutlich hervor, dass ebensoviel und in derselben Zeit resorbiert wird, als in Versuch I. Es hat also wohl die stark conzentrirte Chloralhydratlösung trotz der einhüllenden Wirkung der Gummilösung jedenfalls immer noch einen derartigen Reiz auf die Magendarmschleimhaut ausgeübt, dass die Resorption der Gummilösung in ebenso kurzer Zeit vor sich ging als die der rein wässrigen Lösung.

Da es sicher erwiesen ist, dass Schleimlösungen schwerer resorbiert werden als wässrige, so gewinnt diese Erklärung der schnellen Resorption durch eine zu starke Reizung der Darmschleimhaut noch an Wahrscheinlichkeit, ja es scheint mir überhaupt eine andere

plausible Erklärung ausgeschlossen, als dass es sich um eine erhöhte Resorptionsthätigkeit des Darmes handelt, die wiederum nur durch eine stärkere Reizung der Darmschleimhaut bedingt sein kann. Ich musste also, um die Wirkung der Schleimstoffe hervortreten zu lassen nach den eben angestellten Erwägungen die Conzentration der Lösungen vermindern; es musste sich dann bei genügend schwacher Conzentration unbedingt einmal die Wirkung der Schleimstoffe geltend machen.

Schon bei Versuch IV tritt gegenüber dem Versuche III eine deutliche Verzögerung der Wirkung ein, die allerdings schliesslich ebenso intensiv wird. Es zeigt sich also hier ein gleiches Verhalten, wie bei Versuch III und IV und es kommt auch in Versuch IV wahrscheinlich schliesslich eine gleich grosse Menge Chloralhydrat zur Wirkung als in Versuch III, oder es wird durch die längere Einwirkung kleinerer Dosen der gleiche Effect bewirkt.

Noch deutlicher tritt die Verlangsamung der Resorption bei noch grösserer Verdünnung hervor, wie die Versuche V und VI gegenüber dem Versuche VII zeigen.

In den beiden ersten Versuchen tritt bei dem Hunde A nur ein leichter Schlaf ein, der durchaus nicht tiefer ist als ein gewöhnlicher Schlaf, wie er auch ohne Verabreichung eines Narkotikums eintritt; allerdings ist eine ziemlich starke Gleichgewichtsstörung vorhanden, die bei Versuch V eine zeitlang so bedeutend ist, dass der Hund nicht mehr aufstehen kann. In Versuch VII tritt dagegen tiefer Schlaf ein. Es ist in den Versuchen V und VI zweifellos eine starke Verzögerung die Resorption durch die Schleimlösung bewirkt worden. Fraglich bleibt es dabei immer, ob schliesslich doch alles eingeführte Chloralhydrat resorbirt worden ist, jedoch so langsam, dass eine stärkere Wirk-

ung nicht zu Stande kommen konnte, oder ob wirklich ein Theil unresorbirt den Dünndarm wieder verliess.

Dieselbe stark resorptionsverzögernde Wirkung der Schleimlösungen zeigt sich in den Versuchen XI, XII und XIII gegenüber dem Versuche X. Es kommt hier nur zu leichtem Schlaf, aus dem der Hund durch Anrühren sofort zu erwecken ist, wonach er dann sets wieder einige Minuten umherläuft. Auch ist die Dauer der Wirkung eine kürzere als Zeichen für die geringe Intensität derselben.

Offenbar hat das Chloralhydrat viel weniger energisch auf die Centralorgane einwirken können eben infolge der verlangsamten Resorption.

Eine Vergleichung der Versuche IV und V zeigt, dass hierbei dieselben Gesichtspunkte in Betracht kommen wie oben bei der Vergleichung der Wasserversuche mit verschiedener Conzentration der wässrigen Lösung. Die verlangsamte Resorption wird auch hier sowohl durch die geringere Conzentration, als auch durch die grössere Menge der eingeführten Lösung bedingt sein.

Zum Schlusse wurde noch einmal ein Versuch mit 500 ccm Wasser angestellt. Auffallend war dabei die Differenz der Wirkung zwischen Versuch X und XIV. Bei letzterem war sowohl eine Verzögerung des Eintritts als auch eine geringere Intensität der Wirkung gegenüber dem Versuch X zu constatieren, so dass offenbar eine Verlangsamung der Resorption vorzuliegen schien, die vielleicht dadurch bedingt war, dass der Hund innerhalb der letzten 24 Stunden gefressen hatte und infolge dessen der Magendarmkanal nicht leer war. Auf mein Nachfragen wurde dies zwar verneint, jedoch habe ich guten Grund die Abschwächung der Wirkung wenigstens theilweise dennoch darauf zu

beziehen. Jedenfalls musste ich aber auch an die Möglichkeit denken, dass bei dem Hunde B eine Gewöhnung an das Chloralhydrat eingetreten sei.

Zur Aufklärung machte ich daher zwei weitere Versuche, welche beide ein gleiches Resultat ergaben, und von denen ich das Ergebniss des ersten unter No. XV aufgezeichnet habe. Es zeigte sich allerdings zunächst auch hier eine ziemliche Verlangsamung der Wirkung, doch wurde dieselbe schliesslich ebenso intensiv wie in Versuch X; es trat tiefer Schlaf ein.

Es fragte sich, worin diese anfängliche Verzögerung begründet sei. Die Annahme, dass eine Gewöhnung eingetreten sei, erscheint mir deshalb nicht wahrscheinlich, weil es sich lediglich um eine anfängliche Verzögerung der Wirkung handelt und in der Intensität derselben durchaus kein Unterschied gegenüber den früheren Versuchen vorhanden ist. Es musste also wohl eine anfängliche Verlangsamung der Resorption vorliegen. Der Hund hatte diesmal sicher während der 24 Stunden vor dem Versuch kein Fressen erhalten, und ich durfte daher mit ziemlicher Gewissheit annehmen, dass im Magendarmkanal kein Inhalt, der resorptionshindernd wirken könnte, vorhanden sei. Es konnte dann also die resorptionshindernde Ursache, da eine rein wässrige Lösung benutzt worden war, nur vom Magendarmkanal selbst ausgehen. In Anbetracht des Umstandes, dass Chloralhydrat eine örtlich reizende Substanz ist, schien mir die Möglichkeit, dass durch öftere Einwirkung desselben schliesslich eine catarrhalische Affection des Magendarmkanals und zwar vor allem in den oberen Partien entstanden sei, einige Wahrscheinlichkeit zu haben. Dadurch würde sich die anfängliche Verzögerung der Wirkung jedenfalls am ungezwungensten erklären lassen. Dass die obersten Partien dann am stärksten affizirt sein müssten, liegt

ja in der Natur der Sache. Dieselben würden dann auch am wenigsten resorptionsfähig sein, während in den unteren Partien des Dünndarms, die in geringerem Grade affizirt oder vielleicht auch ganz intact wären, eine Resorption wieder ungehindert stattfinden könnte.

Der Erfolg von Versuch XV berechtigt wohl übrigens zur Annahme der schon anfangs ausgesprochenen Möglichkeit, dass die Abschwächung der Intensität der Wirkung in Versuch XIV auf eine Verminderung der Resorption infolge von Darminhalt zurückzuführen sei.

Jedenfalls ist trotz des anfänglich verzögerten Eintrittes der Wirkung ein deutlicher Unterschied in der Intensität derselben gegenüber den Versuchen XI, XII und XIII vorhanden.

Zwei weitere Versuche, die ich noch mit Hund A vornahm und zwar wie im Versuch VII mit einer Lösung von 500 ccm Wasser, ergaben genau dasselbe Resultat wie im Versuch VII. Leider hatte ich es unterlassen, zu Anfang einen gleichen Versuch zu machen, so dass sich nicht controllieren lässt, ob auch hier etwa eine anfängliche Verzögerung der Resorption vorliegt, wie in Versuch XV mit Hund B, wodurch jedenfalls die Annahme einer Magendarmaffection an Wahrscheinlichkeit gewonnen hätte.

Es ist leicht einzusehen, wenn in derartigen Versuchen, wo die Wirkung der Schleimlösung allein aus der Veränderung der Wirkung der darin gelösten Substanz beurtheilt wird, die Resultate bisweilen etwas anders auszufallen scheinen, als in solchen Versuchen, wie sie z. B. von Brandl und Farnsteiner angestellt worden sind, denn es ist klar, dass die Resultate derselben vor allem von den Eigenschaften der dazu angewandten Substanz abhängig sind, und dass infolgedessen unter Umständen die resorptionshindernde

Wirkung der Schleimstoffe mehr oder weniger verwischt werden kann, wie es auch in den vorliegenden Versuchen der Fall war, wo dies durch die starke örtlich reizende Wirkung des Chloralhydrats bewirkt wurde. Ebenso ist es leicht begreiflich, dass z. B. bei Substanzen, welche nicht rasch wieder ausgeschieden werden, wo also eine Cumulierung eintritt, die Resorptionsverzögerung auf die Intensität der Wirkung wenig oder keinen Einfluss haben wird, falls die betreffende Substanz nicht eine zu schwache Wirkung auf den Organismus ausübt; höchstens wird der Eintritt der Wirkung verzögert werden. Es ist ja zu bedenken, dass die aufgenommenen Lösungen immerhin eine ziemlich reichliche Zeit im Dünndarm verweilen, während welcher, falls sie nicht zu schnell resorbiert werden, Gelegenheit zur Resorption vorhanden ist. Dazu kommt, dass das Resorptionsvermögen des Dünndarmes ein sehr hohes ist, so dass normalerweise Substanzen, die überhaupt resorptionsfähig sind, falls die eingeführte Menge nicht zu gross ist, — und diese äusserste Grenze ist ein ziemlich hohe —, vollkommen resorbiert werden. Daraus ergiebt sich auch, dass die Wirkung einer Schleimlösung umsomehr zurücktreten wird, je stärker die Substanz, welche in ihr gelöst ist, örtlich reizt und dadurch die Resorption noch befördert. Wie sehr diese örtlich reizende Wirkung in Betracht kommt, hat sich ja im Verlaufe der Versuche gezeigt.

Meiner Ueberzeugung nach wird der Einfluss der Schleimlösungen bei weniger stark reizenden Substanzen als Chloralhydrat, oder gar bei reinem Wasser sicher noch mehr hervortreten, als bei den vorliegenden Versuchen.

Jedenfalls würden sich zu derartigen Versuchen am besten Substanzen eignen, welche möglichst wenig örtlich reizen, und bei denen die Ausscheidung mit der Aufnahme gleichen Schritt hält.

Eine absolute Genauigkeit bis ins Kleinste hinein darf man aus den oben erörterten Gründen von derartigen Versuchen, wie sie von mir vorgenommen wurden, nicht erwarten. Genauere Bestimmungen müssen auf andere Art und Weise gemacht werden, wie dies z. B. von Brandl und Farnsteiner geschehen ist. In den vorliegenden Versuchen kommt es eben darauf an, die von jenen constatirte resorptionshindernde Wirkung der Mucilaginosa practisch zu bestätigen, und dies ist jedenfalls als gelungen zu bezeichnen, denn, fassen wir zum Schlusse noch einmal das Ergebniss der vorliegenden Versuche zusammen, so ist folgendes Resultat sicher:

Es wird durch Schleimstoffe eine Schwächung der Wirkung des Chloralhydrats bewirkt, welche auf eine Verzögerung der Resorption zu beziehen ist. Es kann jedoch diese durch die Schleimstoffe bewirkte Resorptionsverzögerung verhindert oder vielmehr aufgehoben werden, dadurch dass die in den Schleimstoffen gelöste Substanz einen zu starken Reiz auf die Darmschleimhaut ausübt, so dass die Resorptionsfähigkeit des Dünndarms abnorm gesteigert wird, sei es nun, dass dieser Reiz durch eine zu hohe Conzentration der betreffenden Substanz, oder durch ihre Eigenschaft als örtlich reizende Substanz, oder vielleicht auch durch beide Umstände zugleich bedingt ist.

Vielleicht würde es sich in Anbetracht dieses Ergebnisses der Mühe verlohnen therapeutisch Versuche mit Anwendung von Schleimlösungen bei Vergiftungen zu machen, denn es ist jedenfalls zum Mindesten leicht möglich, dass, falls das Gift eben erst in den Magendarmcanal gelangt ist, die Resorption so stark verzögert werden kann, dass eine verderbliche Wirkung desselben unterbleibt. Vor allem würde auch der Laie im Stande sein, sich dieser Therapie zu bedienen, denn eine

Stärke- oder Gummilösung sind schliesslich in jedem Haushalte leicht zu beschaffen und könnte daher leicht sofort nach Einverleibung des Giftes angewandt werden. Darin würde wohl auch der Hauptvortheil liegen, denn es liegt in der Natur der Sache, dass eine sofortige Einführung der Schleimlösung von grösster Wichtigkeit ist, dass zweckmässig die Menge der eingeführten Schleimlösung eine möglichst grosse sein wird, geht aus den weiter oben angestellten Erörterungen hervor.

Jedenfalls wird es sich natürlich stets empfehlen, nebenbei noch ein Abführmittel zu verabreichen, um für möglichst schnelle Entleerung des Dünndarmes und überhaupt des Darmes zu sorgen, damit auch die Zeit, während welcher Resorption stattfinden kann, möglichst abgekürzt wird.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Tappeiner für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei derselben und für die Uebernahme des Referats meinen besten Dank auszusprechen.